MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]RIVA-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Comprimés, 500 mg et 850 mg, Oral

BP

Antihyperglycémiant oral

Laboratoire RIVA Inc.

660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4

www.labriva.com

Date de préparation :
16 novembre, 1998

Date de révision :
08 septembre 2026

No de contrôle de la présentation : 504397

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3

CONTRE-INDICATIONS 4

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5

EFFETS INDÉSIRABLES 12

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 17

SURDOSAGE 19

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20

STABILITÉ ET CONSERVATION 21

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 21

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 22

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 22

ESSAIS CLINIQUES 23

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 24

TOXICOLOGIE 26

RÉFÉRENCES 28

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA MÉDICATION DU PATIENT 31

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRIVA-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Antihyperglycémiant oral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 500 mg et 850 mg	*Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est indiqué pour améliorer la maîtrise glycémique chez les patients adultes souffrant de diabète sucré de type 2 sensible au chlorhydrate de metformine, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en complément à un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie. RIVA-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques. RIVA-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 18 ans. RIVA-METFORMIN ne doit pas être utilisé chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi du chlorhydrate de metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. Le chlorhydrate de metformine est essentiellement excrété par le rein, et parce que le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, RIVA-METFORMIN doit uniquement être utilisé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). Parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale, RIVA-METFORMIN doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés. Un traitement par RIVA-METFORMIN ne doit pas être administré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que la mesure de clairance de créatinine n'indique pas d'altération de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique, **Populations particulières, Personnes âgées** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulinodépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline).
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique.
- Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer RIVA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection).
- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (il faut interrompre temporairement l'emploi de RIVA-METFORMIN chez le patient qui fait l'objet d'examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie.
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire.
- Déshydratation grave ou choc.
- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de RIVA-METFORMIN (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients).
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi du chlorhydrate de metformine (voir **Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique ci-après).
- Il faut conseiller au patient qui reçoit le chlorhydrate de metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **Système endocrinien/métabolisme,** Acidose lactique ci-après).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être avisés de ne pas conduire un véhicule ni utiliser de machines lorsqu'ils sont exposés à un risque d'hypoglycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Hypoglycémie).

Généralités

Sélection et suivi des patients

Il importe de bien choisir les patients. Il est également primordial d'accorder une attention stricte au régime alimentaire et d'établir la posologie du médicament avec soin. La réalisation d'examens de suivi réguliers s'impose pendant toute la durée du traitement.

En présence de vomissements, il faut suspendre le traitement, éliminer la possibilité d'acidose lactique et reprendre le traitement avec prudence (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il importe d'accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

RIVA-METFORMIN doit être employé en concomitance avec un régime alimentaire approprié, et non à la place d'un tel régime.

Il faut cesser d'administrer RIVA-METFORMIN en présence d'une affection intercurrente aiguë, par exemple, une dysfonction hépatique cliniquement significative, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou toute autre affection compliquée d'hypoxémie.

Modification de l'état clinique du patient dont le diabète était auparavant équilibré -

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de RIVA-METFORMIN, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de RIVA-METFORMIN immédiatement et les mesures de soutien appropriées doivent être appliquées.

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été liés à l'acidose lactique et peuvent entraîner une urémie extra-rénale. En présence de tels états, il faut abandonner immédiatement l'administration de RIVA-METFORMIN.

Système endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement le chlorhydrate de metformine dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre agent antidiabétique ou de l'alcool.

Le patient âgé, affaibli ou malnutri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne, ou hypophysaire, ou d'insuffisance hépatique ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémiants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Hypothyroïdie

La metformine entraîne une diminution du taux de thyréostimuline (la TSH qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Les résultats des études ont révélé que la metformine diminue les taux plasmatiques de TSH, souvent à des taux sous la normale lorsqu'elle est administrée à des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients atteints d'hypothyroïdie traitée efficacement avec la lévothyroxine. La diminution des taux plasmatiques de TSH n'est pas observée lorsque la metformine est administrée aux patients présentant un fonctionnement normal de la thyroïde. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est nécessaire de surveiller régulièrement le taux de glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine**).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi du chlorhydrate de metformine. Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le

déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 μg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par RIVA-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit RIVA-METFORMIN, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de RIVA-METFORMIN en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer RIVA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer RIVA-METFORMIN avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, de la myalgie, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistant aux médicaments. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de RIVA-METFORMIN jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée de RIVA-METFORMIN, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez les patients qui reçoivent la metformine, des concentrations plasmatiques de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieures à 5 mmol/L, ne témoignent pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peuvent être imputables à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou

cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut interrompre l'emploi de RIVA-METFORMIN immédiatement et les mesures de soutien générales doivent être appliquées sans tarder en présence d'une telle acidose. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée.

Le médecin doit apprendre au patient à reconnaître les symptômes pouvant témoigner de l'installation d'une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de RIVA-METFORMIN immédiatement et le patient doit être immédiatement hospitalisé.

Perte de l'équilibre glycémique

Une perte temporaire de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, une blessure, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire de suspendre la prise de RIVA-METFORMIN pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de RIVA-METFORMIN une fois l'épisode aigu terminé.

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien des patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire qui est dû à l'inefficacité du traitement initial.

En cas d'échec secondaire pendant l'emploi de RIVA-METFORMIN, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B_{12}

Des troubles de l'absorption de la vitamine B_{12} ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez le patient qui reçoit RIVA-METFORMIN pendant une longue période.

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale du taux de vitamine B_{12} sérique auparavant normal chez environ 7 % des participants qui recevaient le chlorhydrate de metformine, sans relever d'autres manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B_{12}. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend RIVA-METFORMIN (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B_{12} ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B_{12} sous la normale.

L'administration prolongée du chlorhydrate de metformine a été associée à une diminution de la concentration sérique de vitamine B_{12}, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. On a rapporté des cas graves de neuropathie périphérique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B_{12} (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Appareil circulatoire

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été rapportés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Deux mécanismes ont été décrits pour l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'autoanticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme l'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer RIVA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Le traitement par RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La prise de metformine peut entraîner une pancréatite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Les cas de pancréatite rapportés se sont produits soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir **SURDOSAGE**), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui ont présenté en même temps une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

Fonction neurologique

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été rapportés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Dans certains des cas rapportés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une dysfonction rénale.

Considérations périopératoires

L'emploi de RIVA-METFORMIN doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi de RIVA-METFORMIN 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

Une partie substantielle de la dose du chlorhydrate de metformine administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la

limite supérieure de l'écart normal pondéré en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir RIVA-METFORMIN. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé qui reçoit RIVA-METFORMIN et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Avant d'entreprendre le traitement par RIVA-METFORMIN, puis tous les 6 mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale.

Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'une atteinte rénale, et le traitement doit être interrompu en présence de signes d'une telle atteinte.

On doit être particulièrement attentif à l'apparition potentielle d'une insuffisance rénale, par exemple, chez les personnes âgées, en cas de déshydratation, après l'instauration d'un traitement par un antihypertenseur, un diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine :

L'emploi concomitant de médicaments tels que les agents cationiques excrétés par l'intermédiaire des tubes urinifères peut entraîner une diminution de la fonction rénale, une altération notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de RIVA-METFORMIN (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il faut donc employer ces agents avec prudence.

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et scintigraphie ou tomodensitométrie) :

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et a été liée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Par conséquent, il faut suspendre l'administration de RIVA-METFORMIN au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de la metformine chez les femmes enceintes. RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE- INDICATIONS**).

Administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et calculée à partir de la surface corporelle), la metformine n'a aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : Les résultats d'études ayant porté sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très faibles quantités. RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la metformine n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, RIVA-METFORMIN ne doit pas être utilisé dans cette population (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Personnes âgées (< 65 ans) : Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi du chlorhydrate de metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que le chlorhydrate de metformine est excrété en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser RIVA-METFORMIN que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS** **et** **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer RIVA-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par RIVA-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale.

RIVA-METFORMIN doit être soigneusement ajusté afin d'adapter soigneusement la dose minimale pour un effet glycémique adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de RIVA-METFORMIN au patient âgé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie à jeun et par la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de l'écart normal. Pendant l'adaptation posologique initiale, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période. Le dosage périodique de la glycémie dans le sang et/ou dans l'urine est nécessaire afin de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Perte de l'équilibre glycémique).

Une évaluation plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque l'administration du chlorhydrate de metformine est concomitante à celle de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement avec le(s) médicaments qui peuvent causer une interaction (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Il est recommandé de procéder régulièrement à des examens cardiovasculaires, ophtalmologiques, hématologiques, hépatiques et rénaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire** et **Fonction rénale**). L'anémie mégaloblastique est rarement liée à l'emploi du chlorhydrate de metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B_{12} si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B_{12} ont été rapportés dans quelques cas, et le traitement prolongé par la metformine a été associé à une réduction de la concentration sérique de vitamine B_{12}. Il convient donc de mesurer périodiquement la concentration sérique de vitamine B_{12} chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par RIVA-METFORMIN, particulièrement ceux qui souffrent d'anémie ou d'une neuropathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Taux de vitamine B_{12}).

La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**).

Chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, particulièrement lorsque l'hormonothérapie est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine**).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec RIVA-METFORMIN doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres médicaments**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, associée au traitement par le chlorhydrate de metformine. L'acidose lactique entraîne la mort dans environ 50 % des cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Acidose lactique).

Les réactions indésirables les plus fréquemment associées au traitement par le chlorhydrate de metformine sont : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulence.

Les réactions indésirables les plus courantes menant à l'interruption du traitement par le chlorhydrate de metformine sont des troubles gastro-intestinaux, décrits comme suit : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale et dyspepsie.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux constatés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les essais cliniques qui constituaient la base de l'approbation pour la soumission initiale du chlorhydrate de metformine ne sont pas disponibles (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les effets indésirables suivants (une combinaison d'essais cliniques et de données après la commercialisation) ont été rapportés pour le chlorhydrate de metformine:

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **SURDOSAGE**).

Appareil digestif : Très courants (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi du chlorhydrate de metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée pour les atténuer.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre RIVA-METFORMIN à l'heure des repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Étant donné que la diarrhée et les vomissements peuvent être une cause de déshydratation et d'urémie extra-rénale s'ils sont importants, il faut suspendre temporairement l'emploi de RIVA-METFORMIN en présence de tels symptômes.

Pour ce qui est des patients dont le diabète est équilibré grâce à la prise de RIVA-METFORMIN, la survenue de symptômes gastro-intestinaux vagues ne devrait pas être imputée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

Organes des sens : Courants (≥ 1/100). Au cours de la mise en route du traitement, il est fréquent que les patients se plaignent d'une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Peau et annexes cutanées : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés). Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite était comparable à celle obtenue avec un placebo lors de la prise du chlorhydrate de metformine seul, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lors de la prise d'une association du chlorhydrate de metformine-sulfonylurée. La survenue de réactions cutanées telles qu'un érythème, du prurit ou de l'urticaire a été très rarement signalée.

Appareil circulatoire : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B_{12} a baissé sous la normale sans entraîner de symptôme chez environ 9 % des patients qui avaient reçu le chlorhydrate de metformine seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association du chlorhydrate de metformine-sulfonylurée, sans que la

concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), et la fréquence de neuropathie observée dans les essais cliniques n'a pas augmenté. Les données recueillies après la commercialisation font toutefois état de cas graves de neuropathie périphérique chez des patients sous le chlorhydrate de metformine présentant une carence en vitamine B_{12} (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Taux de vitamine B_{12}).

Il arrive rarement que l'administration prolongée de metformine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} et une baisse de la concentration sérique de cette vitamine (≥ 1/10 000 et < 1/1000). On recommande toutefois de prendre cette éventualité en considération chez les patients souffrant d'une anémie mégaloblastique.

Fonction hépatique : Très rares (**<** 1/10 000 et cas isolés). La présence d'une anomalie fonctionnelle hépatique ou d'une hépatite ayant cédé à l'arrêt du traitement par la metformine a été documentée dans quelques cas isolés.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Troubles de l'appareil circulatoire et du système lymphatique : anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire**).

Réactions gastro-intestinales : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : Anomalies lors des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se résorbe après interruption de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique induite par le médicament, hépatite, pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Investigations : Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang.

Diminution des taux de thyréostimuline chez les patients avec une hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie** et **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Troubles de la fonction neurologique : Encéphalopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique**).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, diminution d'absorption de la vitamine B_{12} avec diminution des taux sériques lors d'une utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit.

Neuropathie périphérique chez les patients qui présentent une carence en vitamine B_{12} (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Taux de vitamine B_{12}).

Hypomagnésémie causée par la diarrhée.

Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés : Photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée et urticaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi de certains agents antidiabétiques, particulièrement les sulfonylurées, peut potentialiser les effets de RIVA-METFORMIN. L'administration simultanée de RIVA-METFORMIN et d'une sulfonylurée peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant eux-mêmes le pouvoir de potentialiser les effets des sulfonylurées, par exemple les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par la prise simultanée de metformine par le volontaire sain.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, aussi la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, est moins grande que dans le cas des sulfonylurées, qui se lient fortement à ces protéines.

Interactions médicament-médicament

Glyburide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des patients atteints de DNID, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, la portée clinique de l'interaction observée est nébuleuse.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration de furosémide seul, tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction consécutive à l'administration concomitante de metformine et de furosémide sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) et la demi-vie de ce produit ne soient

altérés. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains. Dans les études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a observé une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**) et d'adapter avec soin la dose de RIVA-METFORMIN ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinifères (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Les taux de glycémie doivent être surveillés, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**) et la dose de RIVA-METFORMIN doit être ajustée au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Autres médicaments

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les médicaments employés dans l'hormonothérapie substitutive comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et RIVA-METFORMIN afin de préserver l'équilibre glycémique. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, surtout au début du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement avec le médicament correspondant et à son interruption (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à altérer la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

On a fait état d'une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec le chlorhydrate de metformine. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite pour le

Rapport international normalisé (RIN) chez les personnes qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K si elles reçoivent simultanément RIVA-METFORMIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par RIVA-METFORMIN peut en outre provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La réalisation d'examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et a été associée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Effets du médicament sur le mode de vie

Il faut conseiller au patient qui reçoit RIVA-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le risque d'acidose lactique est augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicinaux contenant de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Appareil digestif**).

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémiants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Perte de l'équilibre glycémique et **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Lorsque la dose maximale ne suffit pas à abaisser adéquatement la glycémie, une autre option thérapeutique doit être envisagée.

Le chlorhydrate de metformine est essentiellement excrété par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. L'emploi de RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Chez les patients âgés, RIVA-METFORMIN doit être soigneusement adapté afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale et à un risque de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique). Il ne faut pas entreprendre un traitement par RIVA-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées** et **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Il faut être prudent lors d'une administration concomitante de médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou qui peuvent interférer avec l'élimination du chlorhydrate de metformine, notamment les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de développer une acidose lactique lors d'une administration concomitante (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Un ajustement de la dose de RIVA-METFORMIN doit être envisagé au besoin lorsque le traitement par le chlorhydrate de metformine est concomitant à la prise de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement par le(s) médicaments qui peuvent causer une interaction et lorsque le traitement est interrompu (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est habituellement administré à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2,55 g. Dans la mesure du possible, on prendra RIVA-METFORMIN avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémiants oraux standard à RIVA-METFORMIN, sauf dans le cas du chlorpropamide, qui impose une surveillance au cours des 2 premières semaines. En effet, la longue période de rétention du chlorpropamide dans l'organisme entraîne un chevauchement des effets médicamenteux et comporte un risque d'hypoglycémie.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RIVA-METFORMIN n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, on ne doit pas utiliser RIVA-METFORMIN dans cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Personnes âgées (> 65 ans) : RIVA-METFORMIN doit être soigneusement ajusté chez les patients âgés afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, en raison d'une fonction rénale altérée associée au vieillissement et du risque de développement d'acidose lactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique). Chez les patients âgés, la dose initiale et d'entretien de RIVA-METFORMIN doit être modérée, et tout ajustement de la posologie doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement et en règle générale, RIVA-METFORMIN ne doit pas être dosé à la posologie maximale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Insuffisance rénale : RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de fonction rénale inconnue, ou chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge, en raison du risque d'acidose lactique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance hépatique : L'emploi de RIVA-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de trouble hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**) puisque dans certains cas le trouble hépatique grave est associé à une acidose lactique. RIVA-METFORMIN ne devrait donc pas être administré à des patients dont les résultats cliniques ou les épreuves de laboratoire révèlent une maladie hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre ses comprimés RIVA-METFORMIN doit attendre l'heure habituelle de la dose subséquente. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par le chlorhydrate de metformine. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été dénombrés, certains impliquant l'ingestion de plus de 50 g. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine soit établi. Environ 32 % des cas de surdosage de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique). La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

Une pancréatite peut survenir dans le cas d'un surdosage de metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant, mais seulement chez l'humain et chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline. La metformine administrée seule aux doses thérapeutiques n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle pourrait accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules.

Pharmacodynamique

Il existe peu de données sur la relation entre pharmacodynamique et pharmacocinétique, et l'effet de la metformine sur le contrôle de la glycémie ne peut donc pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les doubles sites cibles du foie et des muscles semblent fournir plus d'informations, et le compartiment profond de metformine approvisionnant ces tissus est essentiel et lié aux concentrations plasmatiques. Ce point de vue corrobore l'observation clinique voulant que l'action hypoglycémiante de la metformine prend du temps pour pleinement s'exprimer et aussi que l'activité n'est pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ 6 heures.

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic glycémique est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges sont plus susceptibles de représenter un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (Vd) se situait entre 63 et 276 L.

Métabolisme : La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'équilibre s'étend environ de 1 à 2 µg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Excrétion : Le médicament est excrété dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés RIVA-METFORMIN doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 ºC et 30 ºC) dans un contenant hermétique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé RIVA-METFORMIN 500 mg contient 500 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également comme ingrédients non médicinaux : amidon prégélatinisé, crospovidone, stéarate de magnésium et povidone. L'enrobage des comprimés est composé d'hypromellose, de dioxyde de titane et de polyéthylène glycol. Les comprimés de RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) 500 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme biconvexe, et portent la gravure ‘MET’ et ‘500’ de part et d’autre d’une ligne de sécabilité sur une face et rien sur l’autre face. Disponibles en flacons de 100, 360 et 500 comprimés.

Le comprimé RIVA-METFORMIN 850 mg contient 850 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également comme ingrédients non médicinaux : amidon prégélatinisé, crospovidone, stéarate de magnésium et povidone. L'enrobage des comprimés est composé d'hypromellose, de dioxyde de titane et de polyéthylène glycol. Les comprimés de RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) 850 mg sont des comprimés de couleur blanche à blanc cassé, de forme oblongue, et portent la gravure ‘MET’ sur une face et ‘850’ sur l’autre face. Disponibles en flacons de 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

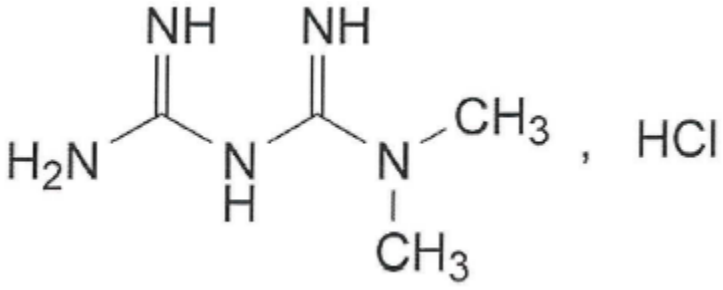
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

Nom chimique : chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_{11}N_5$, HCl et 165,6 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche

Le chlorhydrate de metformine est soluble dans l'eau et dans l'alcool éthylique à 95 %. Il est presque insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

Point de fusion : entre 222 ºC et 226 ºC

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité :

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée entre les comprimés de 850 mg de RIVA-METFORMIN (Laboratoire RIVA Inc.) et les comprimés de 850 mg de GLUCOPHAGE® (Sanofi-Aventis Canada Inc.) a été menée chez des hommes adultes en santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 21 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 850 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h/mL)	10343,54 10646,19 (25,53 %)	10575,88 10978,54 (28,35 %)	98,0 %	92,6 % - 103,6 %
ASC_I (ng·h/mL)	10544,55 10844,88 (25,10 %)	10770,99 11168,40 (27,90 %)	98,1 %	92,8 % - 103,6 %
C_{max} (ng/mL)	1395,52 1436,82 (24,43 %)	1393,28 1441,06 (26,39 %)	100,1 %	92,0 % - 109,0 %
T_{max}[3] (h)	1,33 (1,00 – 4,50)	4,00 (1,33 – 4,53)		
$T_{1/2}$[4] (h)	4,48 (26,48 %)	4,28 (18,53 %)		

[1] RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) comprimés, 850 mg (Laboratoire RIVA Inc.)
[2] GLUCOPHAGE® (chlorhydrate de metformine) comprimés, 850 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.)
[3] Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement.
[4] Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

Les données ayant étayé l'homologation de chlorhydrate de metformine dans sa présentation initiale ne sont pas disponibles. La présente section expose plutôt les résultats d'une étude publiée sur l'innocuité et l'efficacité de la metformine.

Cette étude prospective avec randomisation (UKPDS) a établi les bienfaits à long terme d'une maîtrise intensive de la glycémie chez des patients adultes atteints du diabète de type 2. L'analyse des résultats des patients accusant une surcharge pondérale qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- Une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 manifestations/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (40,1 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0034$.

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1000 années-patients) (p = 0,017) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline).
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1000 années-patients) (p = 0,011), et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (18,9 cas/1000 années-patients) (p = 0,021).
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1000 années-patients) (p = 0,01) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline).
- Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe metformine et le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire pour ce qui est des autres paramètres d'évaluations combinés (AVC, angiopathie périphérique et complications microangiopathiques).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La metformine est absorbée relativement lentement, durant une période pouvant atteindre plus de 6 heures.

Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au C^{14} ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile ; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 µg/mL, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action antihyperglycémiante de la metformine s'exerce probablement par l'intermédiaire de l'insuline :

L'emploi de la metformine se traduit par l'amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose, de même que du coefficient d'efficacité insulinique.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une diminution de ces réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense sous-tendant la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins antihypoglycémiantes.

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine augmente également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénéthylbiguanide.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée.

La clairance rénale de la metformine de 450 mL/min semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme.

Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le Rf correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogenèse après stimulation de celle-ci par le jeûne ou encore par administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

On n'observe une inhibition de la néoglycogenèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Chez l'humain et chez l'animal placés dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un phénomène de malabsorption. Une étude, entre autres, a permis de constater un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose chez des humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'homme, n'a toutefois pas permis d'étayer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Dose unique (DL_{50})

Animal	Voie sous-cutanée	Voie orale
Souris	225 mg/kg	3500 mg/kg
Poulet	150 mg/kg	
Rat	300 mg/kg	1000 mg/kg
Lapin	150 mg/kg	350 mg/kg
Cobaye	150 mg/kg	500 mg/kg

Toxicité chronique

A) L'administration de metformine n'a occasionné aucun effet toxique organique aux doses suivantes :

Rat	125 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Lapin	100 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Chien	50 mg/kg	par voie sous-cutanée pendant 2 ans

On n'a constaté aucun effet toxique organique à court ou à long terme chez les espèces animales étudiées.

B) Des chercheurs ont étudié durant 9 mois les effets de la metformine chez 80 rats mâles et femelles, répartis en 4 groupes traités aux doses suivantes :

1er groupe	groupe témoin
2e groupe	150 mg/kg par voie orale
3e groupe	300 mg/kg par voie orale
4e groupe	300 mg/kg par voie orale, accroissement de la dose quotidienne de 100 mg/kg tous les 15 jours

Les chercheurs ont pu constater que la metformine était très bien tolérée par les rats, même à de très fortes doses. Ils n'ont observé aucune lésion attribuable au médicament.

C) Une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 9 mois a été menée chez 16 chiens beagle, malgré l'intolérance complète avérée de cette espèce de chien aux hypoglycémiants administrés par voie orale. Des troubles trophiques et neurologiques accompagnés de cachexie ont rapidement entraîné la mort des chiens. Au cours des périodes d'administration de la metformine, les résultats des analyses de laboratoire étaient normaux. Les concentrations enzymatiques étaient quelque peu élevées, mais il est difficile de leur attribuer une portée pathologique, étant donné que les valeurs obtenues pour le groupe témoin étaient du même ordre.

Les examens anatomo-pathologiques ont révélé une dénutrition extrême chez tous les animaux traités par la metformine. On a constaté une atrophie tissulaire très prononcée dans tous les organes, surtout en ce qui a trait au tissu adipeux. La cachexie semble avoir causé la mort dans tous les cas.

2. Toxicité chez l'humain

Aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté chez l'humain à la suite de l'administration de metformine.

La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) chez les personnes qui reçoivent de la metformine.

L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie. Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de phenformine.

3. Effets tératogènes

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en 3 groupes.

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les 2 groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

Les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Il n'y avait aucune différence entre les groupes quant à la mortinatalité. Le nombre de décès survenus après la naissance était légèrement plus élevé dans les groupes traités par la metformine que dans le groupe témoin, mais la mortalité moyenne ne différait pas de façon significative entre ces groupes ($p < 0,05$).

RÉFÉRENCES

1. Alberti KGM, *et al.* Lactic Acidosis. *The Lancet* 2 juillet 1977;25-29.
2. Beckmann R. Résorption, distribution dans l'organisme et élimination de la Metformine. *Diabetologia* 1969;5:318-324.
3. Benoit R, *et al*. Acidose lactique et phenformine. *L'Union Médicale du Canada* 1976;105:1810-1814.
4. Berger W, *et al.* Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. *Journées de Diabétologie de l' Hôtel-Dieu Paris* 1975;239-258.
5. Bermond P. The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on thisparameter. XIe Congrès Fédération Int. Diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpa Medica F.Amsterdam, 1968.
6. Biron P. Metformin monitoring. *CMAJ* 1980;123:11-12.
7. Bouaziz P. Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapeutique diabétique. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1966.
8. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Nephropathy. *Canadian Journal of Diabetes* 2013:S142-144.
9. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2013:S61-68.
10. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines. Physical activityand diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2013:S40-44.
11. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines. Targets forglycemic control. *Canadian Journal of Diabetes* 2013:S31-34.
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pre-existing diabetes and pregnancy. *Canadian Journal of Diabetes* 2013;S168-183.
13. Chan JCN, *et al.* Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Safety* Août 1996;15(2):135-157.
14. Cohen RD. The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. *Research and Clinical Forums* 1979;1(4):125-134.
15. Cohen Y, *et al*. Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C14. *Thérapie* 1961;XVI:109-120.
16. Cohen Y, *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C^{14}, le N.N. Diméthylbiguanide, après administrations répétées. *Thérapie* 1968;XXIII:1185-1191.
17. Cox D, *et al.* The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with Type 1 or Type 2 diabetes. *IJCP* Juillet 2002; (Suppl.129):20-26.
18. Daubresse JC, *et al.* Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. *Méd et Hyg* 1975;1168.

19. Debry G, *et al.* Étude du mode d'excrétion du N.N. Diméthylbiguanide chex lediabétique adulte. *Thérapie* 1963;XX:351-358.

20. Derot M, *et al.* Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treatedfor 5 years or more with biguanides alone. *Abstracts, 11th Annual Meeting, Munich* Sept. 1975.

21. Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiante des biguanides. Thèsede doctorat en médecine, Paris, 1960.

22. Duwoos H, *et al*. Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avecasthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. *Presse Méd* 1970;78:23-26.

23. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2002;77(3):520-525.

24. Hermann LS. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabète et Métabolisme* 1979;3:233-245.

25. Hermann LS. Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine, 1981;48:17-43.

26. Holle A, *et al.* Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl J Med* 1981;305(10):563-566.

27. Hunt JA, *et al.* The use of phenformin and metformin. Letter to the Editor (lettre à l'éditeur). *MAJ* 1977;117(5):429-430.

28. Irsigler K. Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE®). *Wiener Med Wsch* 1969;119:191-194.

29. Isnard F, *et al.* Acidose lactique et biguanides. État actuel de la question en France. *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1977;362-375.

30. Joncas F. Évaluation clinique de GLUCOPHAGE® pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. *L'Union Médicale du Canada* Janvier 1972.

31. Laurendeau E, *et al*. Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbuguanide (GLUCOPHAGE®). Hôpital Notre-Dame de la Merci, Montréal, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

32. Lefebvre P, *et al.* Le mécanisme d'action des biaguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. *Congrès International de Diabétologie de Rémini* 1968.

33. Le Jeunne C, *et al*. Les effets hyperglycémiants des médicaments. *Sem Hop Paris* Janvier 1994;100-107.

34. Mainguet P, *et al. Le diabète* 1972;20(1):39.

35. McKlish A. Toxicité du N.N. Diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

36. Meyer F, *et al.* Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanide hypoglycémiants. *Journée Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*1976;341-347.

37. Pelletier G, *et al.* Étude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

38. Pelletier G, *et al.* Étude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

39. Pignard P. Dosage spectrotométrique du N.N. Diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. *Annales de Biologie Clinique* 1962;20:225-233.

40. Sterne J. Oral Hypoglycemic agents. *Medicinal Chemistry* 1969;9(5):193-294.

41. Sterne JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs* 1977;14:41-56.

42. Sterne J. Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Moscou, avril 1977. Article non publié.

43. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine. 1981;48:49-57.

44. Stowers JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977;14:41-56.

45. Vague P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le diabète* 1970;18:35-39.

46. Vermulen A, *et al.* Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia* 1972;8:8-11.

47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998;352:854-865.

48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-853.

49. Monographie du produit GLUCOPHAGE. Fabriqué par Sanofi-Aventis Canada Inc. No de contrôle : 211582. Date de révision : Le 2 mars 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA MÉDICATION DU PATIENT

IMPORTANT : LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrRIVA-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Lisez attentivement cette notice avant de commencer à prendre **RIVA-METFORMIN** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement de votre ordonnance. Cette notice n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouvelles informations sur la **RIVA-METFORMIN**.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser RIVA-METFORMIN :

On emploie RIVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine), en complément d'un régime alimentaire, d'un programme d'exercice et d'une baisse de poids appropriés, pour améliorer la glycémie chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2.

Effets de RIVA-METFORMIN :

Le diabète sucré de type 2 apparaît lorsque le corps n'arrive pas à produire suffisamment d'insuline ou lorsqu'il n'utilise pas l'insuline qu'il produit de façon efficace. Il survient alors une augmentation de la glycémie, c.-à-d. du taux de sucre dans le sang, pouvant causer de graves problèmes médicaux, comme des lésions au foie, la nécessité de subir une amputation et la cécité (perte de la vue). Il existe un lien étroit entre le diabète et les maladies du cœur. Le principal objectif du traitement du diabète est d'abaisser la glycémie jusqu'à ce qu'elle atteigne un taux normal.

Le régime alimentaire, l'activité physique, la prise de médicaments par voie orale et l'injection d'insuline constituent des moyens efficaces d'abaisser la glycémie. Même si vous prenez un médicament pour traiter votre maladie, continuez quand même à faire de l'exercice et à suivre le régime alimentaire recommandé par votre médecin.

Les résultats d'études ont démontré que, peu importe le plan de traitement prescrit, le fait de maintenir une glycémie bien équilibrée peut prévenir ou retarder l'apparition de complications du diabète, comme la cécité (perte de la vue).

RIVA-METFORMIN permet de maîtriser votre glycémie.

Bien qu'on ne comprenne pas parfaitement le mode d'action de RIVA-METFORMIN, on croit qu'il aide votre organisme à utiliser plus efficacement l'insuline qu'il produit naturellement :

- En diminuant la quantité de sucre que votre foie fabrique; et
- En diminuant la quantité de sucre que vos intestins absorbent.

Quels sont les ingrédients contenus dans RIVA-METFORMIN?

Ingrédient médicinaux :

L'ingrédient médicinal pour RIVA-METFORMIN est le chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés de RIVA-METFORMIN contiennent les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon prégélifié, crospovidone, stéarate de magnésium et povidone. L'enrobage du comprimé est composé d'hypromellose, de polyéthylène glycol et de dioxyde de titane.

Formes posologiques :

Comprimés; 500 mg, 850 mg

Vous ne devez pas prendre RIVA-METFORMIN si :

- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulinodépendant (type I);
- vous souffrez d'une acidose (y compris une acidocétose diabétique avec ou sans coma ou des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma);
- vous avez des antécédents d'acidose lactique (trop grande quantité d'acide dans le sang);
- consommez beaucoup d'alcool, (c.-à-d. que vous en prenez de façon excessive pendant de courtes périodes ou que vous buvez de façon continue);
- vous avez des problèmes de foie ou de rein (trouble hépatique grave ou maladie du foie, ou encore maladie ou insuffisance rénale);
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (agents de contraste iodé);
- vous êtes stressé, souffrez d'une infection grave ou avez un traumatisme;
- vous devez subir une chirurgie ou êtes en convalescence après votre chirurgie;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous présentez une hypersensibilité (hypertension artérielle) ou une allergie au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit ou de son contenant;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez (donnez le sein);
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une maladie qui peut causer l'hypoxémie (faible niveau d'oxygène dans le sang) comme une insuffisance cardiorespiratoire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'emploi de RIVA-METFORMIN peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée *acidose lactique*, qui est susceptible de mettre votre vie en danger (voir la section **Acidose lactique** ci-dessous).
- Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par RIVA-METFORMIN (voir la section **Acidose lactique** ci-dessous).

Pour éviter tout effet secondaire et garantir un usage approprié, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIVA-METFORMIN. Discutez avec lui de tout problème de santé ou autre que vous pourriez éprouver.

Acidose lactique

L'emploi de RIVA-METFORMIN peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée *acidose lactique*, qui est susceptible de mettre votre vie en danger.

Vous ne devez pas prendre RIVA-METFORMIN en raison d'un risque accru d'acidose lactique si vous:

- avez des problèmes de reins ou des antécédents de maladie rénale;
- êtes âgé de 80 ans ou plus et vous n'avez PAS subi de test visant à évaluer votre fonction rénale;
- souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- souffrez d'une maladie du foie;
- souffrez d'une acidocétose métabolique (acidocétose diabétique);
- consommez beaucoup d'alcool, c.-à-d. que vous en prenez de façon excessive pendant de courtes périodes ou que vous buvez de façon continue;
- devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (produits de contraste);
- devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence après cette chirurgie;
- avez subi un trouble grave, comme une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral.

En raison du risque accru d'acidose lactique, vous devez consulter votre médecin si vous prenez RIVA-METFORMIN et que vous :

- commencez à souffrir ou constatez une aggravation d'une maladie cardiaque, en particulier l'insuffisance cardiaque.

Les signes et les symptômes de l'acidose lactique comprennent l'inconfort, les douleurs musculaires, la respiration difficile ou rapide, l'extrême fatigue, la faiblesse, les dérangements ou les douleurs d'estomac, la sensation de froid, la baisse de la tension artérielle ou le ralentissement du rythme cardiaque.

Si vous présentez n'importe lequel de ces effets secondaires, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Vous devez informer votre médecin de tout trouble médical, y compris : une carence en vitamine B_{12} ou de l'anémie, une consommation excessive d'alcool, des allergies, une hypothyroïdie (niveaux faibles d'hormones thyroïdiennes).

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous souffrez d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Obtenez d'abord l'accord de votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre un médicament ou d'en cesser la prise.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris tous médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médecines douces.

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec RIVA-METFORMIN; il faut donc surveiller étroitement votre dose ou état de santé :

- Autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide;
- Furosémide (diurétiques (pilules pour éliminer l'eau), utilisé pour l'œdème (rétention d'eau) et l'hypertension);
- Nifédipine (bloqueurs calciques utilisés contre l'hypertension artérielle; l'angine; le phénomène de Raynaud);

- Agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine);
- Certains anticoagulants (phenprocoumone ou d'autres anticoagulants antivitamine K);
- Certains diurétiques (pilules pour éliminer l'eau), en particulier des diurétiques de l'anse, pouvant accroître le risque d'acidose lactique (trop d'acide dans le sang) en raison de leur susceptibilité à diminuer la fonction rénale;
- D'autres médicaments qui ont tendance à augmenter la glycémie (c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique; en voici quelques exemples :
  - les diurétiques thiazidiques et autres (qui favorisent l'élimination de l'eau);
  - les corticostéroïdes (comme la prednisone);
  - les phénothiazines (médicaments antipsychotiques);
  - les médicaments de substitution de l'hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine;
  - les œstrogènes avec et sans progestogène (les hormones féminines);
  - les contraceptifs oraux;
  - la phénytoïne (médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie);
  - l'acide nicotinique (médicament utilisé dans la prévention et le traitement de la carence en niacine);
  - les sympathomimétiques;
  - les bloqueurs des canaux calciques (comme nifédipine, amlodipine, félodipine, veramapil, diltiazem);
  - l'isoniazide (médicament utilisé dans le traitement des infections par la tuberculose active);
  - les médicaments contre l'asthme comme le salbutamol ou le formotérol (agonistes des récepteurs bêta-2).

  - Les inhibiteurs de l'ECA (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute tension artérielle) peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec RIVA-METFORMIN doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Avant de prendre un médicament ou un produit à base d'herbes médicinales, consultez d'abord votre professionnel de la santé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre RIVA-METFORMIN:

Les comprimés de RIVA-METFORMIN doivent être pris par voie orale (par la bouche).

Posologie habituelle :

Votre médecin vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment pour ce faire. Suivez ses consignes. Prenez RIVA-METFORMIN avec des aliments afin de réduire les symptômes tels que les nausées et les vomissements.

Surdose :

En général, un surdosage peut accentuer les effets secondaires décrits à la rubrique « **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** », y compris les dérangements d'estomac, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la somnolence, la faiblesse, les étourdissements, les malaises et les maux de tête.

L'acidose lactique, une complication grave susceptible de mettre votre vie en danger, est également possible (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique**).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RIVA-METFORMIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre vos comprimés RIVA-METFORMIN, attendez l'heure habituelle de la prochaine dose. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets secondaires possibles du RIVA-METFORMIN?

La liste des effets secondaires qui suit n'est pas une liste exhaustive des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RIVA-METFORMIN. Si vous éprouvez tout effet secondaire non mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section ***Mises en garde et précautions****.*

Les effets secondaires fréquents de RIVA-METFORMIN comprennent :

- la diarrhée;
- les nausées;
- les dérangements d'estomac;
- les ballonnements abdominaux;
- les gaz; et
- la perte d'appétit.

Ces effets secondaires disparaissent habituellement après un certain temps. Le fait de prendre votre médicament au moment d'un repas peut aider à réduire leur intensité. Parlez-en à votre médecin si ces effets vous incommodent beaucoup, durent plus de quelques semaines, reviennent après être disparus ou apparaissent plus tard au cours du traitement. Il devra peut-être réduire la dose de RIVA-METFORMIN que vous prenez ou interrompre votre traitement de façon temporaire ou permanente. Une fois que vous prenez la même dose de RIVA-METFORMIN pendant plusieurs jours ou semaines, si l'un de ces effets secondaires réapparaît, avisez immédiatement votre médecin. Une réapparition tardive de symptômes à l'estomac peut être causée par un problème médical grave (acidose lactique).

Il est rare que RIVA-METFORMIN en lui-même cause de l'hypoglycémie. Cet effet indésirable peut toutefois se produire si vous ne mangez pas assez, si vous consommez de l'alcool ou si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre glycémie.

Acidose lactique : **Dans de rares cas, RIVA-METFORMIN peut provoquer un effet secondaire grave appelé *acidose lactique*. Cette maladie est causée par une accumulation d'acide lactique dans le sang et peut entraîner de graves lésions.** Les cas d'acidose lactique associés à l'emploi de RIVA-METFORMIN sont rares et sont surtout survenus chez des personnes dont les reins ne fonctionnaient pas normalement. Même si elle se produit rarement, l'acidose lactique peut entraîner la mort chez environ la moitié des gens qui en souffrent.

Il est également important que votre foie fonctionne bien lorsque vous prenez RIVA-METFORMIN, car il permet d'éliminer l'acide lactique accumulé dans votre sang.

Si vous avez des problèmes de reins ou de foie, assurez-vous de le mentionner à votre médecin avant de prendre RIVA-METFORMIN.

Votre peau peut être plus sensible au soleil quand vous prenez RIVA-METFORMIN. Protégez votre peau contre le soleil.

Vous devrez également **cesser de prendre RIVA-METFORMIN et communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez des signes d'acidose lactique. Cette maladie constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier.**

Si votre état de santé change brusquement, cessez de prendre RIVA-METFORMIN et communiquez immédiatement avec votre médecin. Il pourrait s'agir d'un signe d'acidose lactique ou d'un autre effet secondaire grave.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE À LEUR ÉGARD	
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
PEU FRÉQUENT **Faiblesse, fatigue ou inconfort marqué**	✓
Douleur musculaire inhabituelle	✓
Difficulté à respirer	✓
Dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus	✓
Sensation de froid	✓
Étourdissements ou sensation de tête légère	✓
Irrégularité ou ralentissement soudain du rythme cardiaque	✓
RARE **Acidose lactique (une accumulation d'acide lactique dans le sang) pouvant provoquer la mort ou une mortalité cardiovasculaire et s'accompagnant de symptômes tels que :** • faiblesse, fatigue ou inconfort marqué • douleur musculaire inhabituelle • difficulté à respirer • dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus • douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements ou de diarrhée • sensation de froid • étourdissements ou sensation de tête légère irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque	✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.	✓
Anémie hémolytique (destruction trop rapide des globules rouges, que la moelle osseuse n'arrive pas à remplacer) : les symptômes peuvent comprendre la fatigue, un teint pâle, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.	✓
Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : les symptômes neurologiques possibles comprennent une faiblesse musculaire localisée, une altération du jugement ou des difficultés de concentration, des spasmes involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler et des convulsions.	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE À LEUR ÉGARD	
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent comprendre un engourdissement progressif, des picotements ou des fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, des douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou une sensation de froid douloureux ou de brûlure, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et des chutes, une faiblesse musculaire ou une paralysie lorsque des nerfs moteurs sont atteints.	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RIVA-METFORMIN, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Si vous ressentez un symptôme ou un effet secondaire problématique non mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés RIVA-METFORMIN doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 ºC et 30 ºC) dans un contenant hermétique. Vous devez jeter tout médicament dont la date de péremption est expirée ou dont vous n'avez plus besoin. Informez-vous auprès de votre pharmacien pour savoir comment en disposer de façon sécuritaire.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir plus sur RIVA-METFORMIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour la médication du patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.labriva.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-7988.

Ce feuillet a été préparé par

Laboratoire RIVA Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4

www.labriva.com

Dernière révision :
08 septembre 2026